

CAPÍTULO 12

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE MUCORMICOSE NA INFECÇÃO POR COVID-19



<https://doi.org/10.22533/at.ed.7811125240312>

Data de aceite: 14/11/2025

Maria Nathália Pinheiro Pinto

Discente da Universidade de Vassouras

Erick Antunes Fontoura

Discente da Universidade de Vassouras

Vinícius Martins de Menezes

Docente da Universidade de Vassouras

RESUMO: A mucormicose emergiu como uma das infecções oportunistas mais graves associadas à pandemia de COVID-19, representando um desafio clínico e epidemiológico global. Caracterizada por alta morbimortalidade, a doença afeta predominantemente indivíduos com comorbidades metabólicas e submetidos à imunossupressão. O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de identificar e sintetizar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de mucormicose em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Foram analisados dezesseis estudos publicados entre 2020 e 2025 nas bases de dados PubMed e BVS. Os resultados evidenciam uma forte correlação entre diabetes mellitus, uso indiscriminado de corticóides, hiperglicemia induzida por esteróides e imunossupressão

como determinantes primários. Além disso, fatores adicionais como idade avançada, doença renal crônica, malignidades hematológicas e uso de tocilizumabe também contribuíram para o aumento da letalidade. Conclui-se que o manejo clínico da COVID-19 deve considerar a vigilância rigorosa de pacientes com risco metabólico e imunológico, priorizando o uso racional de glicocorticoides e o controle glicêmico estrito, a fim de reduzir a incidência e mortalidade da mucormicose associada à infecção viral.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Mucormicose; Fatores de risco.

MAIN RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF MUCORMYCOSIS IN COVID-19 INFECTION

ABSTRACT: Mucormycosis has emerged as one of the most severe opportunistic infections associated with the COVID-19 pandemic, representing a global clinical and epidemiological challenge. Characterized by high morbidity and mortality, the disease predominantly affects individuals with metabolic comorbidities and those undergoing immunosuppressive therapy. This study is an integrative literature review

aimed at identifying and synthesizing the main risk factors associated with the development of mucormycosis in patients infected with SARS-CoV-2. Sixteen studies published between 2020 and 2025 were analyzed from the PubMed and BVS databases. The results reveal a strong correlation between diabetes mellitus, indiscriminate corticosteroid use, steroid-induced hyperglycemia, and immunosuppression as primary determinants. Additionally, other factors such as advanced age, chronic kidney disease, hematologic malignancies, and the use of tocilizumab also contributed to increased lethality. It is concluded that the clinical management of COVID-19 must include rigorous monitoring of patients with metabolic and immunological risks, prioritizing the rational use of glucocorticoids and strict glycemic control in order to reduce the incidence and mortality of mucormycosis associated with viral infection.

KEYWORDS: COVID-19; Mucormycosis; Risk factors.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, evidenciou um amplo espectro de manifestações clínicas que vão além do sistema respiratório, incluindo o surgimento de infecções fúngicas oportunistas graves, como a mucormicose. Tradicionalmente considerada rara, essa micose invasiva tornou-se uma complicação preocupante e recorrente, especialmente em países de baixa e média renda, como a Índia e o Brasil, onde fatores socioeconômicos e epidemiológicos favorecem sua disseminação. Durante a pandemia, observou-se um aumento exponencial de casos, configurando-se uma “epidemia dentro da pandemia”. (Muthu et al., 2021; Watanabe et al., 2022).

A mucormicose é causada por fungos da ordem *Mucorales*, principalmente dos gêneros *Rhizopus*, *Mucor* e *Lichtheimia*. Esses agentes são ubíquos no ambiente e podem infectar indivíduos por inalação de esporos, inoculação direta em feridas ou disseminação hematogênica. Em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, o risco é amplificado por condições metabólicas e terapêuticas que comprometem a resposta imune. Entre os principais fatores predisponentes, destacam-se o diabetes mellitus mal controlado, a acidose diabética, o uso prolongado de glicocorticoides e agentes imunomoduladores (Singh et al., 2021; Donovan et al., 2022).

O uso extensivo de corticoides para o manejo da COVID-19 grave, embora benéfico na redução da resposta inflamatória sistêmica, mostrou-se um importante catalisador para a mucormicose. Estudos relatam que até 78% dos pacientes acometidos pela forma rino-orbito-cerebral da infecção haviam recebido esteroides durante o tratamento. Esse cenário é agravado por hiperglicemia persistente, imunossupressão e hipoxia tecidual, que favorecem a germinação fúngica e a invasão vascular. (Kamat et al., 2022)

Além disso, pesquisas recentes identificaram fatores emergentes de risco, como idade avançada, obesidade, doença renal crônica e uso de tocilizumabe, que elevam a suscetibilidade à coinfeção. A taxa de mortalidade permanece alarmante, variando de 30% a 50%, dependendo da extensão anatômica e do atraso no diagnóstico. Diante dessa complexidade, compreender os componentes clínicos e epidemiológicos é imprescindível

para estabelecer estratégias preventivas e terapêuticas eficazes.(Li et al., 2023; Özbek et al., 2023; Chopra et al., 2023; Rai, 2022).

Assim, o presente estudo tem como objetivo reunir e analisar as evidências científicas sobre os principais fatores de risco associados à mucormicose em pacientes com COVID-19, destacando sua relevância clínica, as lacunas de conhecimento e a necessidade de políticas de manejo racional da imunossupressão no contexto pandêmico.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada com o objetivo de identificar, reunir e analisar criticamente as principais evidências científicas disponíveis sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento de mucormicose em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Para tal, foram utilizadas as bases de dados PubMed e Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

As palavras-chave foram selecionadas a fim de refletir o tema de interesse. Assim, a busca se deu através dos seguintes descritores: “COVID-19”, “mucormycosis” e “treatment” ligados pelo operador booleano “AND”.

Nas duas plataformas foram incluídas revisões sistemáticas com recorte temporal de Janeiro/2021 até Outubro/2025. Os critérios de exclusão foram artigos escritos em outro idioma que não português ou inglês, artigos duplicados ou que fugissem ao tema desta revisão.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1677 trabalhos sobre a associação entre COVID-19 e a infecção causada por fungos da ordem Mucorales. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos, sendo 7 da base de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (MS) e 9 do Sciedirect, conforme mostra a figura 1

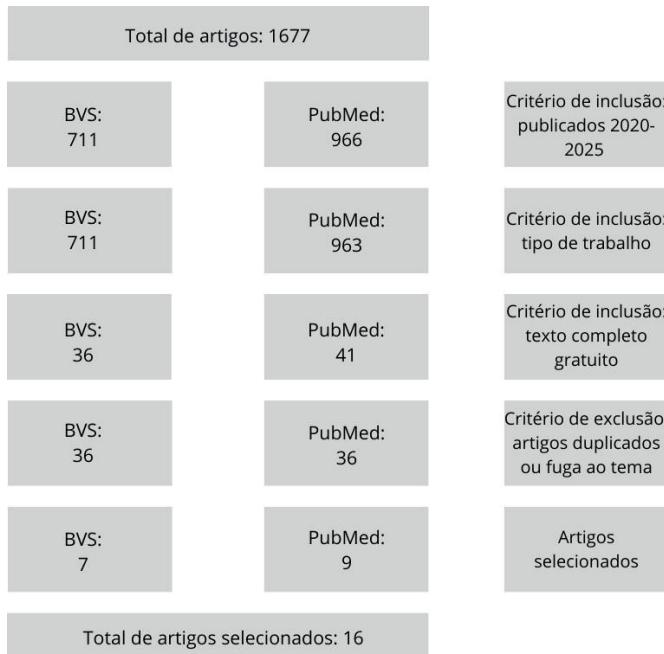


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados BVS e PubMed.

Fonte: Autores (2025).

Na tabela 1, é possível observar as principais considerações dos 16 estudos relacionados.

Autor	Ano	Principal conclusão
Awadhesh Kumar Singh	2021	Diabetes, COVID-19 e uso de corticoides formam uma “tríade letal” para o desenvolvimento de mucormicose, com mortalidade de cerca de 30%.
Atsuyuki Watanabe	2022	Entre mais de 2.300 casos, diabetes e glicocorticóides foram os principais fatores de risco, e o tratamento precoce combinando anfotericina B e cirurgia foi o mais eficaz.
Deependra K. Rai	2022	A mucormicose pulmonar associada à COVID-19 apresentou alta mortalidade (78%) e deve ser suspeitada em pacientes graves sob ventilação mecânica.
Farah Yasmin	2021	A imunossupressão, o uso de corticoides e a hiperglicemia criam ambiente propício para mucormicose; diagnóstico e tratamento precoces são cruciais.
Kausar Sadia Fakhruddin	2024	Casos de mucormicose em mandíbula e língua são raros, mas frequentemente associados a diabetes descontrolado e requerem debridamento agressivo e anfotericina B.
Lasin Özbek	2023	Em 958 casos de 45 países, a mortalidade foi de 39%; idade avançada, diabetes, tocilizumabe e coinfeção por Aspergillus aumentam o risco de óbito.

Maggie R. Donovan	2022	Diabetes e uso de corticóides são os principais determinantes de sinusite fúngica invasiva em pacientes com COVID-19; controle glicêmico é essencial.
Mamata Kamat	2022	Em 261 casos de mucormicose de cabeça e pescoço, 86% tinham diabetes e 80% receberam corticóides; mortalidade de 25% reforça necessidade de vigilância pós-COVID.
Preeti Sharma	2024	Entre 3.269 casos de infecção fúngica maxilofacial, 96% foram mucormicose; o uso indevido de corticoides e o diabetes foram os maiores fatores de risco.
SeyedAhma d SeyedAlinag hi	2022	Revisão de 144 casos revelou mortalidade de 33%; diabetes e corticóides foram fatores centrais, destacando a importância da detecção precoce.
Shivya Chopra	2023	Analizando 544 pacientes, a sobrevida foi muito maior com tratamento combinado (antifúngico + cirurgia), confirmando a importância do desbridamento precoce.
Shohreh Ghasemi	2022	Em 77 estudos, 78% dos pacientes tinham diabetes e 68% usaram corticoides; homens com COVID ativa apresentaram maior mortalidade.
Vahid Reza Ostovan	2021	Dos 103 casos de mucormicose rino-orbito-cerebral, 85% eram diabéticos; anfotericina B associada à cirurgia reduziu significativamente a mortalidade.
Valliappan Muthu	2021	Estudo indiano com 2.800 casos mostrou “epidemia dentro da pandemia”; controle de esteroides e glicemias é vital para evitar surtos futuros.
Zhaolun Li	2023	Revisão global de 958 casos confirmou 78% de diabetes e 39% de mortalidade, destacando tocilizumabe e coinfeção fúngica como novos fatores de risco.
Zouina Sarfraz	2022	A maioria dos casos de mucormicose ocorreu em países de baixa renda; diabetes e corticoides são determinantes, e recomenda-se fortalecer o acesso a antifúngicos.

Tabela 1: Identificação dos artigos por autor, ano e principais conclusões.

Fonte: Autores (2025).

De acordo com Singh et al. (2021) e Li et al. (2023), o diabetes mellitus foi identificado como o principal fator de risco, presente em 77% a 85% dos pacientes. Na maioria desses casos, observou-se o agravamento do quadro glicêmico durante a infecção por SARS-CoV-2, frequentemente evoluiu para cetoacidose diabética, condição que predispõe à invasão fúngica e necrose tecidual. Outros estudos, como os de Watanabe et al. (2022) e Chopra et al. (2023), destacam ainda a presença de hipertensão arterial, doença renal crônica e obesidade como fatores adicionais, ainda que em menor relevância.

Pesquisas conduzidas por Muthu et al. (2021) e Kamat et al. (2022) apontam que entre 75% e 87% dos pacientes diagnosticados com mucormicose haviam recebido tratamento com dexametasona ou metilprednisolona durante a COVID-19. De acordo com esses autores, o uso indiscriminado de glicocorticoides, muitas vezes em doses superiores às recomendadas, promoveu supressão imunológica significativa e hiperglicemia induzida por esteróides, criando um ambiente altamente favorável à proliferação de fungos do gênero *Mucorales*.

Além dos esteróides, Li et al. (2023) e Özbek et al. (2023) destacam o uso de tocilizumabe

— um antagonista do receptor de IL-6 — como fator emergente de risco. O fármaco, embora eficaz no controle da tempestade inflamatória da COVID-19 grave, foi associado ao aumento da mortalidade em pacientes coinfectados por fungos oportunistas. Por outro lado, Donovan et al. (2022) observaram que o uso apropriado de corticoides, em conjunto ao monitoramento rigoroso da glicemia, reduziu consideravelmente a incidência de mucormicose, demonstrando a importância da individualização terapêutica.

Sob o ponto de vista epidemiológico, Özbek et al. (2023) demonstraram que cerca de 88% dos casos mundiais ocorreram em países de renda média ou baixa, onde fatores como acesso limitado a antifúngicos e automedicação com esteróides agravam o cenário. As formas rino-orbitária e rino-óbito-cerebral foram as mais frequentes, representando cerca de 90% das manifestações clínicas, seguidas pelas formas pulmonar (8%) e cutânea (menos de 1%), conforme relatado por Muthu et al. (2021) e Chopra et al. (2023).

No que se refere aos desfechos clínicos, a mortalidade global variou de 30% a 50%, dependendo da extensão anatômica e da rapidez no diagnóstico. Estudos de Rai (2022) e Watanabe et al. (2022) apontam que o envolvimento cerebral e pulmonar, bem como a idade superior a 65 anos, foram os principais determinantes de pior prognóstico.

Em termos de abordagem terapêutica, Chopra et al. (2023) evidenciaram que o tratamento combinado com anfotericina B lipossomal e debridamento cirúrgico precoce aumentou consideravelmente as taxas de sobrevida, reduzindo a mortalidade de 46% para cerca de 20%. Essa constatação reforça a importância do diagnóstico precoce e da intervenção agressiva, aspectos também destacados por Donovan et al. (2022) e Kamat et al. (2022).

De modo geral, a análise integrada dos estudos demonstra que a interação entre imunossupressão farmacológica e descompensação metabólica constitui o principal eixo fisiopatológico da mucormicose associada à COVID-19. Conforme observam Singh et al. (2021) e Muthu et al. (2021), o risco de óbito é até três vezes maior em pacientes diabéticos que receberam corticóides em comparação àqueles sem comorbidades ou sem uso de imunossupressores.

Esses achados reforçam a necessidade de protocolos clínicos baseados em estratificação de risco, controle metabólico rigoroso e uso criterioso de glicocorticoides, especialmente em populações com elevada prevalência de diabetes. Além disso, destacam a relevância da educação médica e farmacológica no contexto da pandemia, de modo a equilibrar os benefícios anti-inflamatórios dos esteróides com a prevenção de infecções oportunistas potencialmente fatais.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que a mucormicose associada à COVID-19 não deve ser entendida apenas como uma complicação infecciosa isolada, mas como o reflexo de uma relação disfuncional entre o manejo metabólico, a terapêutica imunossupressora e as condições sociais que cercaram a pandemia. De acordo com Singh et al. (2021) e Li et al. (2023), a presença de diabetes descompensado e a consequente hiperglicemias criam um ambiente ideal para a proliferação dos fungos *Mucorales*, impulsionada pelo aumento da disponibilidade de ferro e pelo dano endotelial. Assim, mais do que um simples fator de risco, o metabolismo alterado assume papel central na origem e gravidade da infecção.

O uso de glicocorticoides, amplamente difundido no tratamento da COVID-19, representa outro ponto crítico. Como destacam Muthu et al. (2021) e Kamat et al. (2022), a ausência de protocolos individualizados levou ao uso empírico e muitas vezes excessivo desses fármacos, inclusive em casos leves. Essa conduta, embora bem-intencionada, resultou em imunossupressão acentuada e descontrole glicêmico, criando as condições perfeitas para a infecção fúngica. Em contraste, Donovan et al. (2022) demonstram que o uso racional e monitorado dos corticoides, aliado ao controle glicêmico rigoroso, pode manter o equilíbrio entre o benefício anti-inflamatório e o risco infeccioso — evidência clara de que a qualidade do manejo clínico é mais determinante que o medicamento em si.

O emprego de tocilizumabe reforça esse mesmo dilema. Conforme observam Özbek et al. (2023), a supressão da via da interleucina-6, embora útil no controle da tempestade de citocinas, pode comprometer defesas antifúngicas essenciais. Essa constatação evidencia a importância de se avaliar cuidadosamente as interações entre diferentes imunossupressores e os efeitos cumulativos sobre a imunidade do paciente — especialmente em contextos de vulnerabilidade metabólica.

Além dos fatores clínicos, o cenário da mucormicose também reflete desigualdades estruturais profundas. Como apontam Watanabe et al. (2022) e Muthu et al. (2021), a alta incidência da doença em países de média e baixa renda não decorre apenas de maior exposição ambiental, mas da combinação entre autoprescrição de medicamentos, escassez de antifúngicos e infraestruturas hospitalares fragilizadas. Essa realidade contrasta com as experiências relatadas por Donovan et al. (2022), em que sistemas de saúde mais organizados conseguiram conter a expansão dos casos por meio de protocolos clínicos padronizados e políticas de vigilância metabólica. O contraste entre esses contextos mostra que a mucormicose é tanto uma infecção quanto um marcador de desigualdade sanitária.

Outro ponto que emerge da literatura é a necessidade de agilidade diagnóstica. Como salientam Chopra et al. (2023) e Kamat et al. (2022), atrasos de poucos dias no início do tratamento antifúngico podem determinar o desfecho clínico. Mais do que um problema técnico, isso reflete a carência de treinamento específico e a dificuldade de reconhecimento precoce da doença por equipes sobrecarregadas. Ampliar a capacitação

profissional e o acesso a métodos diagnósticos é, portanto, uma estratégia crucial para reduzir a mortalidade.

Em síntese, os estudos analisados convergem na ideia de que a prevenção e o manejo da mucormicose associada à COVID-19 dependem de três pilares interligados: o controle metabólico rigoroso, o uso criterioso de imunossupressores e o fortalecimento da educação médica e farmacológica. Como defendem Fakhruddin et al. (2024), a experiência da pandemia evidencia que a proteção contra infecções oportunistas não está apenas na disponibilidade de medicamentos, mas na capacidade dos sistemas de saúde de atuar de forma preventiva, racional e equitativa.

CONCLUSÃO

A análise dos dezesseis estudos incluídos nesta revisão integrativa permite concluir que a mucormicose associada à COVID-19 constitui uma das complicações mais graves e potencialmente fatais da infecção viral, especialmente entre indivíduos com diabetes mellitus e submetidos à imunossupressão farmacológica. De acordo com Singh et al. (2021) e Muthu et al. (2021), a presença simultânea de hiperglicemia e uso de corticoides representa o principal eixo de vulnerabilidade clínica, sendo responsável por mais de dois terços dos casos relatados mundialmente.

O uso prolongado de corticoides e tocilizumabe, sem adequada monitorização metabólica, surge como um fator de risco adicional de alta relevância, conforme apontado por Li et al. (2023) e Özbek et al. (2023). Além disso, as desigualdades estruturais em saúde, destacadas por Sarfraz et al. (2022) e Watanabe et al. (2022), contribuem para o agravamento do quadro em países de baixa renda, onde o diagnóstico tardio e o acesso limitado a antifúngicos dificultam o controle da doença.

Os resultados também reforçam que o diagnóstico precoce e o tratamento combinado — envolvendo antifúngicos sistêmicos e debridamento cirúrgico — são determinantes para reduzir a mortalidade, como demonstrado por Chopra et al. (2023) e Kamat et al. (2022). Assim, recomenda-se a implementação de protocolos clínicos de rastreamento e manejo padronizados, voltados especialmente a pacientes com diabetes e em uso de esteroides, de modo a prevenir a progressão da infecção.

Em síntese, a mucormicose na COVID-19 reflete uma intersecção crítica entre vulnerabilidade metabólica e terapêutica. O enfrentamento dessa condição requer abordagem multidisciplinar, vigilância clínica constante e políticas de saúde voltadas ao uso racional de imunossupressores, contribuindo para reduzir a incidência e a mortalidade associadas a essa infecção oportunista devastadora.

REFERÊNCIAS

- AWADHESH KUMAR SINGH, et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, n. 4, p. 102146, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>.
- ATSUYUKI WATANABE, et al. Clinical features and mortality of COVID-19-associated mucormycosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*, v. 65, n. 9, p. 1044–1056, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13562>.
- DEEPENDRA K. RAI. COVID-19-associated pulmonary mucormycosis: A systematic review. *Journal of Fungi*, v. 8, n. 7, p. 712, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof8070712>.
- DONOVAN, Maggie R. et al. Factors associated with invasive fungal sinusitis in patients with COVID-19: A systematic review and case series. *The Laryngoscope*, v. 132, n. 10, p. 2050–2058, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.30172>.
- FARAH YASMIN, et al. COVID-19-associated mucormycosis: From diagnostic challenges to management strategies. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 46, n. 7, p. 1242–1249, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14818>.
- KAUSAR SADIA FAKHRUDDIN, et al. Mucormycosis of the mandible and tongue: A systematic scoping review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 21, n. 2, p. 167–178, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph21020167>.
- LASIN ÖZBEK, et al. COVID-19-associated mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Mycoses*, v. 66, n. 3, p. 289–302, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13621>.
- MAMATA KAMAT, et al. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, v. 34, n. 2, p. 240–249, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2022.03.003>.
- MUTHU, Valliappan et al. COVID-19-associated mucormycosis: An epidemic within a pandemic. *Mycopathologia*, v. 186, n. 6, p. 813–822, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00593-9>.
- PREETI SHARMA, et al. Oral and maxillofacial fungal infections in COVID-19 patients: A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, v. 14, n. 1, p. 67–74, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2024.01.006>.
- SEYEDAHMAD SEYEDALINAGHI, et al. Mucormycosis infection in patients with COVID-19: A systematic review. *European Journal of Medical Research*, v. 27, n. 1, p. 1–10, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00613-1>.
- SHIVYA CHOPRA, et al. Various treatment modalities in COVID-19 associated facial mucormycosis: A systematic review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 124, n. 2, p. 112–120, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.02.003>.
- SHOHREH GHASEMI, et al. Onset of mucormycosis in patients with COVID-19: A systematic review on patients' characteristics. *European Journal of Dentistry*, v. 17, n. 1, p. 24–38, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1751003>.

VAHID REZA OSTOVAN, et al. COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A systematic review. *Journal of Medical Mycology*, v. 31, n. 2, p. 101227, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmycmed.2021.101227>.

ZHAOLUN LI, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated mucormycosis: A systematic review. *Mycoses*, v. 66, n. 4, p. 490–502, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13645>.

ZOUINA SARFRAZ, et al. The past, present, and future of COVID-19-associated mucormycosis: A rapid review. *Journal of Fungi*, v. 8, n. 5, p. 441, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof8050441>.